

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE
DU DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL
ET SCIENTIFIQUE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11) 1.604.908



BREVET D'INVENTION

(21)	N° du procès verbal de dépôt	22.207 - Poste.
(22)	Date de dépôt	24 juin 1965, à 10 h 15 mn.
	Date de l'arrêté de délivrance	15 mai 1972.
(46)	Date de publication de l'abrégé descriptif au <i>Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.</i>	23 juin 1972 (n. 25).
(51)	Classification internationale	C 07 d//A 01 n//A 61 k.

(54) Nouveaux benzimidazoles.

(72) Invention de :

(71) Déposant : ARIES Robert, résidant en France.

Mandataire :

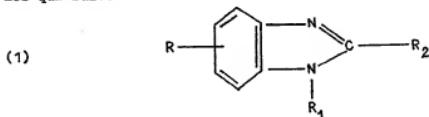
(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11,
§ 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.

La présente invention est relative à des dérivés nouveaux du benzimidazole auxquels il a été reconnu des propriétés antiparasitaires particulièrement intéressantes en raison de leur répartition sur un très large spectre.

5 Les produits de l'invention ont pour point commun une substitution hétérocyclique en position 2, l'hétérocycle étant rattaché au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné pouvant porter un radical hydroxy.

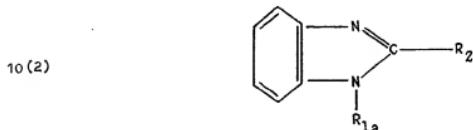
Les produits de l'invention répondent à l'une des formules générales 10 les qui suivent :



Dans cette formule 1, R représente un radical carboxy (-COOH), sulfo ($-SO_3^2-$), halogénosulfonyle ($-SO_2^X$) ou carbonhydrazide ($-CO-NH-NH_2$) ; R peut également représenter un radical sulfonamide ($-SO_2^2-NH_2$ et SO_2^2-NH-R') ou sulfonamido ($-NH-SO_2^2R'$) dans lequel R' est un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino ; R peut aussi représenter 20 un radical alcoxycarbonyle ; le substituant R est situé en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, la position 5 ou 6 étant toutefois la position préférée de l'invention.

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino ; il peut être relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂.

R_2 représente un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthyénique ; le ou les autres atomes de carbone de cet hétérocycle portent un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes amino, alcoyaminé, acylaminé, nitro, hydroxy, alcoxy, carboxy et/ou alcooxycarbonyle et/ou un ou des restes alcoyle, aralcoyle et/ou aryle ; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther-oxyde.



Dans cette formule 2, R_{1a} représente l'une des substitutions suivantes :

- un radical $-CH_2\cdot CH_2\cdot SO_2\cdot O\cdot R$ dans lequel R peut être un reste alcoyle, aralcoyle ou aryle ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou

15 alcooxycarbonyle ;

- un radical $\cdot SO_2\cdot R'$ dans lequel R' peut être un reste alcoyle, aralcoyle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcooxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou

20 acylamino ;

- un radical hydrocarboné de deux à vingt atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthyénique et portant, en position quelconque, un groupe carboxy ($-COOH$), carbomhydrazole ($-CO\cdot NH\cdot NH_2$) ou alcooxy-carbonyle ($-COOR''$) dans lequel R'' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle ; le radical est relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ;

- un radical hydrocarboné saturé contenant trois à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant deux à cinq groupes hydroxy ;

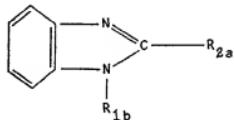
- un radical $\text{CH}_2\text{-}(\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2)_n\text{-CH-OH}$ dans lequel n représente un nombre quelconque pouvant, notamment, être nul et R'' un atome d'hydrogène ou un reste méthyle, éthyle ou phényle ;

5 - un radical furannosyle ou pyrannosyle dérivant, par perte d'un groupe hydroxy, d'un aldose ou d'un cétose sous l'une de leurs deux formes oxydiques ; les autres groupes hydroxy du radical peuvent être libres ou estérifiés par un ou des acides organiques ;

R_2 représente une substitution telle qu'elle est définie pour la formule 1 ;

10 Le noyau benzénique du benzimidazole porte un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy et/ou mercaptan et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle relié au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

15 (3)

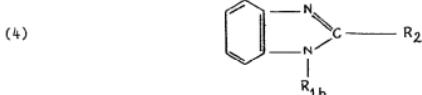


Dans cette formule 3, R_{1b} représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ; le reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des 20 halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoyl-mercaptopo, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino ;

R_{2a} représente un hétérocycle thiazole relié directement au benzimidazole par un de ses atomes de carbone en position 4 ou 5 ; l'atome de carbone en position 2 du thiazole porte un groupe carboxy, alcoxycarbonyle ou nitrile ;

25 Le noyau benzénique du benzimidazole porte les substitutions indiquées pour la formule 2 ; il peut également porter un radical hétérocyclique quelconque.

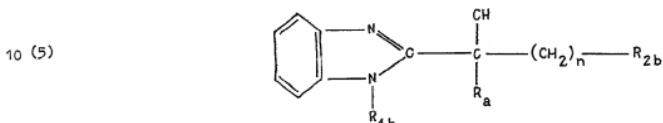
1604908



Dans cette formule 4, R_{1b} représente une substitution telle qu'elle a été définie pour la formule 3 ;

R_2 représente une substitution telle qu'elle a été définie pour la formule 1, l'hétérocycle étant, toutefois, obligatoirement relié au benzimidazole par l'intermédiaire du groupe hydrocarboné.

Le noyau benzénique du benzimidazole porte les substitutions indiquées pour la formule 2 ; il peut également porter un radical hétérocyclique quelconque ou un groupe amino primaire, secondaire ou tertiaire.

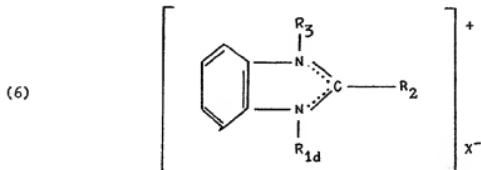


Dans cette formule 5, n peut être compris entre 0 et 3 inclusivement ; R_a représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes 15 hydroxy, alcoxy et/ou nitro ;

R_{1c} représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle pouvant avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, alcoxy et/ou alcoylmercapto ;

20 R_{2b} représente un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone ; cet hétérocycle porte, sur son ou ses autres atomes de carbone, un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, nitro et/ou alcoyl-25 mercapto ;

Le noyau benzénique du benzimidazole porte un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, carboxy et/ou alcooxycarbonyle et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle relié au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un § atome de soufre ou d'oxygène.

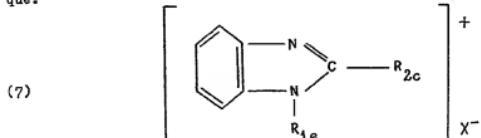


Dans cette formule 6, R_{1d} et R_3 peuvent être identiques ou différents et représentent chacun un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle pouvant avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par 10 un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, alcoxy et/ou alcoylmercapto ;

R_2 représente une substitution telle qu'elle a été définie pour la formule 1 ;

X^- représente un anion constitué par le reste d'un acide minéral ou 15 organique, d'un phénol ou d'un mercaptan ;

Le noyau benzénique du benzimidazole porte les substitutions indiquées pour la formule 2 ; il peut également porter un radical hétérocyclique quelconque.



20 Dans cette formule 7, R_{1e} représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan,

1604908

alcoylmercpto, amino, alcoylamino, acylamino, carboxy et/ou alcoxycarbonyle ; il peut être relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂ ;

R_{2c} représente un hétérocycle thiazole relié par son atome d'azote 5 au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone sous la forme d'une chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthyénique ; les atomes de carbone du thiazole peuvent porter un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, mercaptan, carboxy, alcoxycarbonyle et/ou acylamino et/ou 10 un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène ;

X⁻ représente un anion constitué par le reste d'un acide minéral ou organique, d'un phénol ou d'un mercaptan ;

Le noyau benzénique du benzimidazole porte les substitutions indiquées pour la formule 2.

Appartiennent également à l'invention les sels formés entre les composés définis par les formules 1 à 5 inclusivement et les acides minéraux, les acides organiques, les phénols ou les mercaptans. A titre d'exemples non limitatifs d'acides minéraux, il peut être cité les acides halohydriques, sulfuri-20 que, phosphorique, borique, nitrique et hexacyanoferriques ; comme acides organiques, il peut être cité, également à titre d'exemples non limitatifs, les acides mono ou polycarboxyliques et les acides mono ou polysulfoni-25ques ; les acides organiques, les phénols et les mercaptans peuvent posséder une ou des fonctions annexes représentées, par exemple, par un ou des halogènes, et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, amino, alcoylamino, et/ou acylamino.

Appartiennent également à l'invention les sels formés entre les composés définis par les formules 1 à 5 inclusivement, dans lesquels on trouve un groupe carboxylique ou sulfonyque, et les bases organiques, l'ammoniac ou les métaux.

Appartiennent également à l'invention les produits dans lesquels un métal quelconque est attaché à un atome d'azote de l'un des benzimidazoles sus définis.

A titre d'exemples non limitatifs de métaux pouvant se trouver dans les sels ou les dérivés métalliques de l'invention, il peut être cité le sodium, le potassium, le lithium, le calcium, le strontium, le magnésium, l'aluminium, le fer, le cobalt, le nickel, le cuivre, le mercure, le plomb, l'argent, l'or, le zinc, le manganèse et le cadmium ; le métal peut figurer seul dans le composé ou, au contraire, être relié d'autre part à un autre élément ou groupe d'éléments comme dans le cas, par exemple, des ions halogénomériques ou uranyle.

Les produits de l'invention sont des agents antiparasitaires très efficaces contre de nombreux organismes vivants nuisibles ; leurs propriétés varient, bien entendu, d'un produit à l'autre en fonction des substitutions mais leur activité permet d'une manière générale la destruction des helminthes parasites comme, notamment, les anguilles, ascarides, ankylostomes, trichines et eustrongylus responsables de maladies du tractus gastro-intestinal, du tractus urinaire ou de la peau tant chez l'homme que chez de nombreux animaux tels que le cheval, les bovins et les ovins.

Les produits portant, en position 1, un radical provenant d'un sucre ou d'un polyol sont particulièrement adaptés à cette application en raison de leur solubilité permettant leur pénétration plus rapide dans les liquides biologiques.

Les produits de l'invention sont également des agents anti-fongiques très efficaces contre de nombreuses espèces de champignons responsables de maladies, chez l'homme ou chez l'animal, comme les aspergilloses, les trichophyties, les microsporioses, les pityriasis, les épidermophyties et les cryptococcoses.

Les produits de l'invention sont actifs contre divers champignons pathogènes du sol et des plantes tels que, par exemple, les espèces du type Fusarium, Pythium, Rhizoctonia, Alternaria, Erysiphé, Monilia, Colletotrichum, Venturia, Cercospora, et Sclerotinia.

De nombreux saprophytes responsables de dégradation du bois, du cuir, des textiles, des peintures et autres matériaux sont efficacement combattus par les produits de l'invention.

L'apparition de champignons connus sous le nom de moisissures comme ceux qui poussent sur le pain, la viande, le poisson, les légumes, le fromage, les graisses, les crèmes, les confitures, etc, est facilement évitée par l'emploi des produits de l'invention.

5 Des propriétés antibactériennes ont été notées chez certains produits de l'invention et notamment chez ceux portant une fonction sulfonamide.

Des propriétés antivirales ont également été observées chez certains produits de l'invention et notamment parmi ceux appartenant à la formule 5.

Un avantage intéressant des produits de l'invention réside dans leur 10 très faible toxicité.

L'invention vise l'utilisation non thérapeutique des produits en vue des applications ci-dessus indiquées ; ils peuvent être employés seuls ou réunis par deux ou plus ; ils peuvent aussi être employés sous forme de compositions liquides, plastiques ou solides.

15 Une composition peut être constituée par un ou plusieurs produits de l'invention, soit seuls, soit en mélange avec un ou plusieurs produits inertes et/ou un des produits possédant une ou des activités similaires ou étrangères à celles faisant l'objet de l'invention.

Une composition liquide peut être par exemple, une solution ou une 20 suspension ou une dispersion dans l'eau ou dans un liquide approprié quelconque.

Une composition solide peut, par exemple, être présentée sous forme de poudre, de granulés, de comprimés, d'agglomérés ou de doses contenant l'une ou l'autre de ces formes.

Une composition plastique peut, par exemple, être une solution ou 25 une suspension ou une dispersion dans un corps plastique tel qu'une graisse plus ou moins compacte ou un liquide de viscosité élevée de façon à constituer, par exemple, un liniment, une pommade, une crème, un baume, un onguent ou un emplâtre.

Les compositions peuvent être employées, par exemple, pour des aspergations, arrosages, épandages, irrigations, lavages, nébulisations, vaporisations ou fumigations effectués manuellement ou par des procédés instrumentaux motorisés ou non. En thérapeutique interne, les compositions peuvent être employées en ingestions ou en injections ou suivant tout autre mode de pénétration.

1604908

A titre d'exemples non limitatifs, il peut être cité des compositions comme suit :

- une farine, une levure, un sucre et/ou un aromatisant contenant un ou des produits de l'invention destinés à éviter la formation de moisissures dans les 5 produits de boulangerie, de pâtisserie ou de biscuiterie ; une telle composition permet l'action de la levure tout en étant plus efficace contre les moisissures que les produits connus tels que les propionate ; elle n'affecte ni l'arôme, ni l'odeur, ni le volume des pains, gâteaux ou biscuits la contenant.
- un agent moussant contenant un ou des produits de l'invention, le tout 10 constituant un produit pour shampooing possédant des propriétés antipelliculaires.
- une huile lubrifiante contenant un agent dispersant et un ou des produits de l'invention, le tout constituant un produit de base pour la préparation d'une émulsion destiné à la lubrification des machines coupant ou travaillant 15 les matériaux métalliques.
- un aliment, ou un prémélange alimentaire, contenant un ou des produits de l'invention, le tout étant destiné à l'alimentation des animaux domestiques
- un engras composé ou non contenant un ou des produits de l'invention destinés à la désinfection du sol et au traitement ou à la protection des plantes par 20 effet systémique.
- un liquide contenant un agent propulsif, tel qu'un hydrocarbure fluoré, et un ou plusieurs produits de l'invention, le tout permettant la création d'aérosols désinfectants.
- une peinture à base de résines synthétiques durcissables contenant un ou 25 plusieurs produits de l'invention en vue de lui procurer des propriétés fongicides.

Les produits de l'invention peuvent être préparés suivant plusieurs modes exposés ci-après :

1°. Par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les acides de formule générale R.COOH dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole ; on peut aussi utiliser les anhydrides, amides, nitriles, esters ou halogénures correspondant à ces acides.

La réaction est effectuée préférablement dans un liquide servant de solvant ou de support ; elle est réalisée à des températures variant suivant les produits mis en œuvre mais généralement comprises entre 80 et 300°C ; la réaction donne des bons rendements sous la pression atmosphérique mais peut parfois être améliorée par l'emploi d'une pression différente ; des catalyseurs tels que, par exemple, les acides halohydriques, sulfurique, phosphorique, polyphosphorique ou borique peuvent être utilisés pour favoriser la réaction.

2°. Par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les aldéhydes de formule générale R.CHO dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole. Cette action est accompagnée ou suivie d'une oxydation par l'oxygène, atmosphérique ou non, ou par des vecteurs d'oxygène tels que, par exemple, les composés mercuriques ou cuivreux. La réaction est effectuée préférablement dans un solvant ou un support liquide ; les complexes métalliques formés entre les composés de l'invention et les cations utilisés peuvent être traités de façon à séparer leurs constituants soit par précipitation d'un dérivé insoluble de cation, le benzimidazole restant en solution, soit par traitement avec un complexant plus fort conservant le métal sous forme soluble au moment de la précipitation du composé de l'invention.

20 3°. Par réduction des orthonitranilides formées par la condensation des orthonitranilines convenablement substituées sur les acides de formule générale R.COOH dans laquelle R représente le radical désiré en position 2 du benzimidazole. La réduction peut être réalisée par des accepteurs d'oxygène comme certains métaux tels que, par exemple, l'étain, le zinc, le cadmium ou 25 le fer, comme les sels métalliques réducteurs tels que, par exemple, ceux de l'étain II, du fer II ou du titane III, ou, encore, comme l'hydrogène naissant et/ou en présence de catalyseurs d'hydrogénéation. Comme catalyseurs convenables, il peut être cité, à titre d'exemple, le nickel préparé selon Raney, le platine divisé et les autres métaux de la même famille ou leurs oxydes.

30 4°. Par halogénéation d'une N-arylcarbonamidine dans laquelle le radical aryle est convenablement substitué et dans laquelle, également, l'atome de carbone du radical carbonamidine est relié au radical désiré en position 2 du benzimidazole. Dans un deuxième temps, une déhalogénéation est provoquée par

1604908

l'action d'une base et il en résulte une cyclisation telle que l'atome de carbone du radical carbonamidine devient celui occupant la position 2 du benzimidazole formé. Les N-arylcarbonamidines peuvent être employées à l'état libre ou, de préférence, à l'état de sels avec un acide minéral fort ; dans ce dernier cas, l'halogénéation peut être réalisée facilement en employant un hypohalogénite alcalin ; la réaction est faite, de préférence, dans un solvant ou dans un support liquide ; la température ambiante et la pression atmosphérique conviennent généralement mais des températures et pressions différentes peuvent parfois contribuer à améliorer le rendement. Comme bases convenant pour la déhalogénéation, il peut être cité, par exemple, les hydroxydes et les carbonates alcalins.

Les N-arylcarbonamidines mises en oeuvre dans le présent mode de préparation sont obtenues par l'action des amines aromatiques et/ou de leurs sels sur les composés possédant un groupe nitrile à la place du groupe aryl-15 carbonamidine désiré, la réaction étant réalisée en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, un acide arylsulfonique ou un halogénure d'aluminium ou de zinc.

Les N-arylcarbonamidines peuvent aussi être préparées par l'action des arylamidures métalliques, tels que ceux formés, par exemple, avec les 20 métaux alcalins, sur les composés possédant un groupe nitrile à la place du groupe arylcarbonamidine désiré, ou bien par l'action des amines aromatiques et/ou de leurs sels sur les composés possédant un groupe fonctionnel représentant un ester carboximidique à la place du groupe carbonamidine désiré.

5°. Par l'action de composés possédant, en positions vicinales, des 25 atomes de carbone, de soufre et d'azote comme les thioamides, thiocyanates, thiocarbamates et thioxamates sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 2, l'un des quatre radicaux suivants :

- (a) $-\text{CH}_2\text{-CO-CHX-R}'$
- (b) $-\text{CH}_2\text{-CHX-CO-R}''$
- 30 (c) $-\text{CO-CHX-R}'$
- (d) $-\text{CHX-CO-R}''$

dans lesquels X est un halogène tel qu'un chlore, un brome ou un iodé et R' et R'' des restes alcoyle, aralcoyle ou aryle, R' pouvant être en outre un atome d'hydrogène. La réaction est réalisée, de préférence, dans un solvant ou dans un support liquide aqueux ou non ; la température de la réaction peut être égale à la température ambiante mais elle peut aussi, selon le cas, être inférieure ou supérieure ; la pression atmosphérique convient généralement mais l'emploi d'une pression différente peut parfois présenter des avantages. Une bonne agitation facilite et active la réaction. L'introduction d'une base, faible de préférence, agissant comme accepteur d'acide, facilite la formation du cycle thiazolique ; cet accepteur peut constituer tout ou partie du solvant ou support et peut aussi n'être introduit qu'en fin de réaction. Les dérivés thioamidés utilisés comme matière première peuvent être remplacés par un mélange contenant le dérivé amidé correspondant et un vecteur de soufre tel que, par exemple, le pentasulfure de phosphore. Le présent mode de préparation permet notamment de préparer d'une façon nouvelle des produits déjà connus ; ces produits ne font pas partie de l'invention mais celle-ci vise néanmoins leur fabrication selon le présent mode ; ces produits répondent à la formule générale 3 dans laquelle le thiazole porte sur son atome de carbone en position 2, c'est-à-dire entre les atomes de soufre et d'azote, un atome d'hydrogène, un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle ou un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino.

Dans le présent mode de préparation, il peut être obtenu des produits carboxyliés sur l'atome de carbone situé en position 2 du thiazole ; leur décarboxylation peut être obtenue par un simple chauffage de l'acide carboxylique ; ce dernier peut être préparé par saponification du composé alcoxycarbonylé correspondant ; parfois la décarboxylation a lieu même à la température ambiante.

6°. Les produits de l'invention portant un groupe hydroxy en alpha sur le substituant de la position 2 peuvent être préparés selon le mode 1 ou par l'action des halogénures magnésiens mixtes de formule générale $R_{2b}-(CH_2)_n^-X$, dans laquelle X est l'halogène et n et R_{2b} sont tels que définis pour la formule 5, sur les acyl-2 benzimidazoles convenablement substitués ; la réaction est effectuée dans un solvant ou support liquide convenable tel que, par

1604908

exemple, les éther-oxydes ou les hétérocycles oxygénés ; on opère à l'abri de l'oxygène de l'air ; en fin de réaction, le complexe formé est hydrolysé en utilisant, de préférence, un acide étendu.

7°. Les composés de l'invention possédant, en position 1, un substituant hydrocarboné peuvent généralement être obtenus en partant des orthodiamines aromatiques N-substituées suivant les modes 1 et 2, des orthonitranilines N-substituées suivant le mode 3, des N-arylcarbonamidines N-substituées suivant le mode 4 ou des benzimidazoles déjà substitués en position 1 suivant les modes 5 et 6. Ces composés peuvent aussi être préparés à partir des benzimidazoles dont la position 1 est occupée par un atome d'hydrogène ou, préférablement, à partir de leurs dérivés métalliques, c'est-à-dire portant, en position 1, un métal alcalin, un atome d'argent ou un groupe halogènemercurique ; il suffit de traiter ces produits par le composé halogéné correspondant au reste hydrocarboné à fixer ; on peut aussi employer un autre ester d'acide fort comme, par exemple, un sulfate. Le présent mode de préparation est applicable aux composés devant posséder en position 1, un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle portant ou non des substituants autres que l'hydrogène ; le présent mode est applicable également pour fixer un radical furannosyle ou pyrannosyle ; on utilise, de préférence, un halogénure dont les groupes hydroxy sont estérifiés par un acide organique tel que, par exemple, l'acide acétique ou l'acide benzoïque ; les groupes hydroxy peuvent ensuite être libérés par une saponification utilisant, par exemple, l'ammoniac.

8°. Les produits de l'invention portant, en position 1, un reste acyle peuvent être obtenus selon le mode 5 à partir des benzimidazoles déjà acylés en position 1 ou par l'action des anhydrides ou des halogénures d'acide sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 1, un atome d'hydrogène ; la réaction est faite, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou de support et en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base ; cet accepteur peut constituer tout ou partie du solvant ou support. On peut aussi opérer sur un dérivé métallique comme dans le mode 7.

9°. Les produits de l'invention portant, en position 1, un reste sulfonyle organique peuvent être obtenus selon le mode 5 à partir des benzimidazoles déjà sulfonylés en position 1 ou par l'action des halogénures de sulfonyle

organiques de formule générale $R.SO_2X$, dans laquelle X représente l'halogène et $R.SO_2-$ le radical désiré en position 1, sur les benzimidazoles convenablement substitués portant, en position 1, un atome d'hydrogène ; la réaction est effectuée comme dans le mode 8 ; on peut aussi opérer sur un dérivé métallique 5 comme dans le mode 7. Les produits possédant, sur le noyau benzénique du benzimidazole, un radical sulfonamido sont préparés d'une manière analogue à partir des aminobenzimidazoles correspondants.

10°. Les produits de l'invention portant, en position 1, un radical $-CH_2.CH_2.SO_2.O.R$ tel qu'il est défini dans la formule 2 sont préparés par 10 l'action des esters éthylique-sulfoniques de formule générale $CH_2=CH-SO_2-O-R$ sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène ; on opère, préféablement, dans un liquide inert utilisée comme solvant ou support tel que les alcools et les hydrocarbures, par exemple ; la réaction a lieu, en général, sous la pression atmosphérique et à la température 15 ambiante mais il peut être utile d'employer des pression et température différentes dans le but d'améliorer les rendements et/ou de réduire la durée de l'opération.

11°. Les produits de l'invention portant, en position 1, un radical $-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2-OH$ tel qu'il est défini dans la formule 2 sont préparés 20 selon le mode 7 en utilisant les monochalhydrines de glycols convenables ou les monohalogénures des produits connus sous les noms de polyéthylène-glycol, polypropylène-glycol et polybutylène-glycol ; ils peuvent aussi être préparés par l'action, sur les benzimidazoles portant les substituants désirés et un atome d'hydrogène en position 1, des époxydes ci-après :

- 25 - l'oxiranne, connu sous le nom d'oxyde d'éthylène,
- le méthyl-2 oxiranne, connu sous le nom d'oxyde de propylène,
- l'éthyl-2 oxiranne, connu sous le nom d'oxyde de butylène,
- le phényl-2 oxiranne, connu sous le nom d'oxyde de styrène.

L'opération est faite, ou non, dans un liquide inert servant de solvant ou support tel que, par exemple, l'eau ou les hydrocarbures ; on peut 30 opérer sous la pression atmosphérique ou sous une pression supérieure, cette

1604908

dernière étant souvent nécessaire en raison de la température de la réaction ; la température à appliquer peut varier suivant les produits mais se trouve généralement comprise entre 70 et 200°C ; la présence d'une quantité d'eau, grande ou petite, est souhaitable et favorise la réaction. Le nombre de molécules d'époxyde condensé sur une molécule de benzimidazole dépend de la proportion des réactifs mis en œuvre.

12°. Les benzimidazoliums quaternaires répondant à la formule 6 peuvent être préparés par addition du radical désiré en position 3 aux benzimidazoles non quaternaires correspondants ; cette addition peut être réalisée 10 par traitement avec un agent alcoyant tel que les esters d'acides forts ; l'opération a lieu déjà à froid et peut être réalisée sans solvant ni support, mais elle est préférablement conduite à chaud et dans un liquide inerte. Les composés obtenus contiennent l'anion correspondant au reste acide de l'ester utilisé. En traitant un benzimidazole possédant un atome d'hydrogène en position 15 1 ou son dérivé métallique, on peut obtenir des composés contenant deux radicaux identiques en position 1 et 3. Il y a lieu d'éviter un excès d'agent alcoyant, une quaternarisation sur un atome d'azote appartenant à l'hétérocycle soufré pouvant se produire créant des sous-produits difficiles à séparer.

L'anion d'un composé de l'invention préparé suivant le présent mode 20 peut être remplacé par un autre en utilisant les propriétés de déplacement des sels insolubles ou des acides volatils pouvant se former ; par exemple, lorsqu'un composé de l'invention possède un anion halohydrique, celui-ci peut être remplacé par un autre anion en faisant réagir sur le composé le sel d'argent correspondant à ce nouvel anion. On peut préparer ainsi les carbonates 25 de benzimidazoliums en utilisant le carbonate d'argent ; à partir de ces nouveaux composés les autres sels de l'invention sont atteints facilement par l'action d'un acide qui déplace l'anhydride carbonique. Les sulfates de benzimidazoliums peuvent, d'une manière analogue conduire à d'autres sels par l'action des sels de baryum. Le remplacement d'un anion par un autre peut, en 30 outre, être réalisé par passage sur une résine échangeuse d'ions convenable.

13°. Les thiazolums quaternaires répondant à la formule 7 peuvent être préparés par condensation du thiazole ou de ses dérivés convenablement substitués sur les benzimidazoles possédant en position 2 un halogène ou un radical hydrocarboné halogéné. La condensation est plus ou moins facile selon les composés mis en présence ; la réaction peut parfois avoir lieu à froid mais, le plus souvent, il est nécessaire de chauffer ; on peut utiliser une pression différente de la pression atmosphérique mais, généralement, celle-ci convient parfaitement ; il est préférable d'opérer dans un solvant ou support liquide inerte comme, par exemple, les hydrocarbures, alcools, éthers ou nitriles. Les composés ainsi préparés contiennent comme anion l'halogène qui se trouvait en position 2 ou sur la chaîne occupant cette position ; cet anion peut être remplacé par un autre de la même manière qu'il a été dit dans le mode 12.

14°. Les produits de l'invention possédant, sur le noyau du benzimidazole, un radical sulfonamide, sont obtenus soit directement suivant les modes 1, 2, 3 ou 5 en partant de produits possédant déjà le radical sulfonamide, soit par l'action de l'ammoniac ou d'une amine convenable sur les benzimidazoles de l'invention portant un radical halogénosulfonyle.

15°. Les produits de l'invention portant un radical carbonhydrazide sont obtenus par l'action de l'hydrazine sur les esters carboxyliques correspondants ; la réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide servant de solvant ou support ; ce liquide peut être inerte comme, par exemple, l'eau, les hydrocarbures, les alcools ou les éthers-oxydes ou être un excès de l'hydrazine. Il est généralement préférable d'opérer à une température supérieure à l'ambiente comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support mais l'invention ne rejette pas l'usage de la température ambiante ou d'une température inférieure à celle-ci ; la pression atmosphérique convient en général mais une pression supérieure peut être artificiellement créée en vue de faciliter et/ou accélérer la réaction. L'hydrazine peut être remplacée par ses sels utilisés en présence d'un alcali fort en quantité calculée.

16°. Les produits de l'invention possédant une fonction ester peuvent être obtenus, notamment, à partir des acides correspondants et des alcools

convenables par les moyens connus d'estérification tels que ceux utilisant la déshydratation, azéotropique ou non, en présence, ou non, d'un catalyseur comme par exemple, l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide p-tolène-sulfonique, le fluorure de bore ou les halogénures d'acides minéraux ; on peut aussi faire réagir les alcools sur les halogénures des acides de l'invention préparés séparément par l'action d'un agent d'halogénéation convenable comme, par exemple, les halogénures de phosphore ou de thionyle.

17°. Les sels dans lesquels l'anion provient d'un composé de l'invention sont obtenus par l'action des bases sur les acides de l'invention ; on peut aussi utiliser les sels d'acides faibles facilement déplacés comme, par exemple, les carbonates. La saponification des esters de l'invention conduit également à des sels de la même catégorie.

18°. Les sels dans lesquels le cation provient d'un composé de l'invention sont obtenus par l'action des acides organiques ou minéraux, des phénols ou des mercaptans sur les bases libres de l'invention ; on peut passer d'un sel à un autre de la manière qui a été dite dans le mode 12.

19°. Les acides carboxyliques libres de l'invention peuvent être obtenus notamment par l'action des acides forts en quantité calculée sur les sels dans lesquels l'anion provient d'un composé de l'invention.

20 20°. Les bases libres de l'invention peuvent être obtenues notamment par l'action des bases fortes en quantité calculée sur les sels dans lesquels le cation provient d'un composé de l'invention.

21°. Les produits de l'invention dans lesquels un métal est relié à un atome d'azote sont obtenus par l'action des oxydes, hydroxydes, alcoxydes, sels ou autres composés métalliques sur les benzimidazoles possédant les substituants désirés ; les dérivés alcalins sont préférablement formés en milieu anhydre en utilisant, par exemple, les méthoxydes, éthoxydes, hydrures ou amidures ; les dérivés non alcalins peuvent être obtenus non seulement à partir des benzimidazoles mais encore à partir de leurs dérivés alcalins ; 30 la réaction est effectuée dans l'eau ou dans un autre solvant aqueux ou non, choisi de façon, par exemple, à permettre la précipitation du dérivé formé.

Quelques exemples de préparation sont donnés ci-après ; ces exemples sont purement illustratifs et ne limitent en rien l'invention.

1604908

1°. (Thiazolyl-4)-2 N-phényl acétamidine

On traite, sous bonne agitation, 9,3 grammes (0,1 mole) d'aniline et 12,4 grammes de (thiazolyl-4) acétonitrile dans 50 millilitres de trichloréthane par 13,3 grammes (0,1 mole) de chlorure d'aluminium anhydre en poudre ; la température s'élève d'elle-même et atteint 70°C environ ; lorsque la température ne monte plus, on chauffe doucement pour obtenir un reflux qu'on maintient pendant une heure. On refroidit à température ambiante et ajoute 150 millilitres de solution de soude 5M en agitant ; on laisse reposer puis élimine la couche aqueuse ; la couche organique est lavée à l'eau froide et séchée sur carbonate de potassium ; le trichloréthane est éliminé par distillation sous pression réduite.

2°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite, à température ambiante et sous bonne agitation, 21,8 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 N-phényl acétamidine en solution dans un mélange contenant 125 millilitres de méthanol et 100 millilitres d'acide chlorhydrique normal, par une solution contenant 0,1 mole d'hypochlorite de sodium dans environ 50 millilitres d'eau ; après une dizaine de minutes, il est ajouté une solution aqueuse saturée contenant 12,7 grammes (0,12 mole) de carbonate de sodium ; on maintient l'agitation et porte à reflux pendant trente minutes ; on refroidit et sépare le produit formé par filtration.

3°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite sous bonne agitation 25,3 grammes (0,1 mole) de (bromo-3 acétonyl)-2 benzimidazole par 5,7 grammes (0,11 mole) de thioformamide et 6 grammes de craie en poudre fine dans 250 millilitres d'éthanol en maintenant la température au voisinage de 10°C pendant une heure ; on élève progressivement la température pour atteindre 35° à 40°C en deux heures ; on maintient ainsi pendant une heure puis porte à légère ébullition pendant 15 minutes ; la solution bouillante est filtrée puis l'alcool est éliminé par distillation sous pression réduite. On peut recristalliser dans l'acétate d'éthyle.

30 4°. (Amino-2 thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite, sous bonne agitation pendant trois heures, 25,3 grammes (0,1 mole) de (bromo-3 acétonyl)-2 benzimidazole par 8,4 grammes (0,11 mole) de thiourée dans 160 millilitres d'eau et 40 grammes de glace broyée ; pendant

la troisième heure, la température est portée entre 20 et 25°C ; en fin de réaction, on ajoute 30 millilitres d'ammoniaque 4M et, après quinze minutes, d'agitation, le produit formé est séparé par filtration.

5°. (Ethoxycarbonyl-2 thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite, sous bonne agitation pendant deux heures à 40°C, 25,3 grammes (0,1 mole) de (bromo-3 acétonyl)-2 benzimidazole par 1 $\frac{1}{2}$,4 grammes (0,11 mole) de thioxamate d'éthyle et 6 grammes de craie en poudre fine dans 250 millilitres d'éthanol ; on élève ensuite la température pour obtenir, au bout d'une heure, un léger reflux qu'on maintient pendant deux heures ; on filtre bouillant pour éliminer les sels minéraux puis élimine l'alcool par distillation sous pression réduite. On peut recristalliser dans le dioxane.

6°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite au bain-marie bouillant pendant une heure 28,7 grammes (0,1 mole) de (éthoxycarbonyl-2 thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole par 10 grammes de soude caustique dans 250 millilitres d'alcool n-amyle ; on refroidit à température ambiante puis ajoute doucement de l'alcool n-amyle saturé de gaz chlorhydrique en quantité correspondant à celle de soude utilisée plus un léger excès ; on distille, sous pression normale, la moitié du volume total d'alcool n-amyle puis neutralise entre pH 6 et 7 ; on distille jusqu'à 20 sec sous pression réduite ; le résidu est repris par l'acétate d'éthyle bouillant et le chlorure de sodium est éliminé par filtration ; le produit décarboxyle cristallise par refroidissement.

7°. p-Nitrobenzyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 dichloro-5,6 benzimidazole

On opère comme dans l'exemple 6 mais en utilisant 45,7 grammes (0,1 mole) de p-nitrobenzyl-1 (bromo-3 acétonyl)-2 dichloro-5,6 benzimidazole.

8°. (Thiazolyl-4)-2 carboxy-5 benzimidazole

On traite 18,2 grammes (0,1 mole) d'acide amino-4 nitro-3 benzoïque dans 100 millilitres de pyridine anhydre par 1 $\frac{1}{2}$,8 grammes (0,1 mole) de chlorure de (thiazolyl-4) carbonyle pendant une nuit à température ambiante puis 30 précipite la nitranilide formée par addition d'eau ; on sépare par filtration et introduit la nitranilide dans 200 millilitres d'acide acétique et 60 millilitres d'acide chlorhydrique 6M ; on ajoute, peu à peu et en agitant, 70

1604908

grammes de zinc en poudre ; lorsque la totalité du métal semble avoir réagi, on porte à légère ébullition pendant 20 minutes, refroidit et neutralise jusqu'à pH 4 au moyen d'ammoniaque à 10° Bé. On sépare ensuite le produit formé par filtration.

5 9°. (Thiazolyl-4)-2 méthoxycarbonyl-5 benzimidazole

On opère comme dans l'exemple 8 mais en utilisant 19,6 grammes (0,1 mole) d'aminoo-4 nitro-3 benzoate de méthyle.

10°. (Ethoxycarbonyl-3 propyl)-1 (Thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite 20,1 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole 10 par 5,4 grammes de méthoxyde de sodium dans 200 millilitres de méthanol absolu puis ajoute 250 grammes de N,N-diméthylformamide ; le méthanol est éliminé par distillation sous un vide de quelques mm/Hg ; la distillation est arrêtée lorsque la température intérieure du résidu atteint 50°C ; la pression atmosphérique est rétablie au moyen d'azote et il est introduit, sous bonne agitation, 15,1 grammes (0,1 mole) de chloro-4 butyrate d'éthyle ; la température est maintenue à 50°C pendant une heure après la fin de l'introduction puis l'halogénure alcalin est éliminé par filtration ; la presque totalité de la diméthylformamide est éliminée par distillation sous pression réduite et le résidu refroidi est additionné de 200 millilitres d'eau froide ; le produit 15 est recueilli par essorage.

11°. (Ethoxycarbonyl-3 propionyl)-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole dans 500 millilitres de benzène par 2,4 grammes (0,1 mole) d'hydrure de sodium pendant deux heures à 50°C puis ajoute peu à peu une solution contenant 25 16,5 grammes (0,1 mole) de monochlorure de succinate monoéthylique dans 100 millilitres de benzène ; on maintient à 50°C pendant une heure, refroidit et lave plusieurs fois avec une solution aqueuse bicarbonatée ; le benzène est éliminé par distillation sous pression réduite.

12°. (Carboxy-3 propyl)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite 31,6 grammes (0,1 mole) d'(éthoxycarbonyl-3 propyl)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole par 100 millilitres de soude 1,5M dans l'alcool au bain-marie pendant une heure ; on refroidit ensuite et ajoute une quantité d'acide chlorhydrique M correspondant exactement à la quantité de soude utilisée;

on ajoute encore 200 millilitres d'eau froide et sépare le produit par filtration.

13°. Sel de morpholine du (carboxy-1 undécy1)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite 40 grammes (0,1 mole) de (carboxy-1 undécy1)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole en solution alcoolique saturée bouillante par 8,7 grammes (0,1 mole) de morpholine ; l'alcool est éliminé par distillation sous pression réduite.

L'acide employé est obtenu par saponification du (méthoxy-carbonyl-1 undécy1)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole, lui-même obtenu en opérant comme dans l'exemple 10 ou 11 mais en utilisant 29,3 grammes (0,1 mole) de bromo-2 laurate de méthyle.

14°. (Thiazolyl-4)-2 hydrazinoformyl-5 benzimidazole

On traite 6 grammes (0,12 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 200 millilitres de méthanol à reflux par 27,3 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 éthoxycarbonyl-5 benzimidazole ajoutés peu à peu ; on maintient le reflux pendant deux heures après la fin de l'addition ; on refroidit vers 10°C puis sépare l'hydrazide formée par essorage.

15°. (Hydrazinoformyl-2 pentène-4 cyl)-1 /(thiazolyl-4)-2 éthyl/-2 benzimidazole

On opère comme dans l'exemple 14 mais en utilisant 38,3 grammes (0,1 mole d'éthoxycarbonyl-2 pentène-4 cyl)-1 /thiazolyl-4)-2 éthyl/-2 benzimidazole.

16°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 (thiazolyl-4)-5 benzimidazole

On traite 14,4 grammes (0,1 mole) d'acide (thiazolyl-4) acétique et 19,2 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-4 diamino-1,2 benzène dans 250 grammes 25 d'acide polyphosphorique pendant une heure à 120°C puis on augmente progressivement la température de façon à atteindre 180°C en deux heures ; on maintient cette température pendant deux heures et verse le mélange chaud sur 500 grammes de glace broyée ; on agite jusqu'à ce que le liquide soit devenu homogène puis neutralise à pH 7 au moyen d'une solution de soude ; le produit formé précipite 30 et est essoré.

17°. /Hydroxy-1 (thiazolyl-4)-2 éthyl/-2 benzimidazole

On fait réagir 2,5 grammes de magnésium sur 17,8 grammes (0,1 mole) de bromométhyl-4 thiazole dans 50 millilitres de tétrahydrofurane puis ajoute

1604908

14,6 grammes (0,1 mole) de formyl-2 benzimidazole dans 75 millilitres de tétra-hydrofurane ; on chauffe au bain-marie bouillant pendant deux heures ; un courant d'azote sec est maintenu dans le milieu réactionnel pendant toute l'opération ; on refroidit puis verse dans 250 millilitres environ d'acide 5 sulfurique normal en opérant toujours sous azote ; on agite pendant dix minutes puis neutralise entre pH 6 et 7 au moyen d'ammoniaque ; le produit formé est séparé par filtration.

18°. (Thiazolyl-4) hydroxyméthyl-2 benzimidazole

On traite 10,8 grammes (0,1 mole) d'orthophénylène-diamine par 14 10 grammes (0,1 mole) d' α -cyano α' -hydroxyméthyl-4 thiazole dans 100 millilitres d'acide chlorhydrique 6M à l'ébullition pendant deux heures ; le produit formé est précipité, après refroidissement, par addition d'ammoniaque jusqu'à un pH compris entre 6 et 7 puis il est séparé par essorage.

19°. (Thiazolyl-4)-2 benzimidazole-sulfonamide-5

15 On traite 11,4 grammes (0,1 mole) de formyl-4 thiazole et 18,7 grammes (0,1 mole) de diamino-3,4 benzène-sulfonamide dans 200 millilitres d'éthanol pendant deux heures puis ajoute peu à peu 22 grammes (0,11 mole) d'acétate de cuivre monohydraté en solution dans 200 millilitres d'eau ; on porte ensuite à reflux pendant une heure et laisse refroidir ; le complexe cuivrique du composé 20 formé est détruit par un courant de gaz sulfhydrique envoyé dans le milieu soumis à une agitation énergique ; on porte à reflux et filtre bouillant pour éliminer le sulfure de cuivre ; le produit formé est isolé par distillation sous pression réduite du solvant et est ensuite lavé plusieurs fois avec une eau légèrement ammoniacale.

25 20°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 amino-5 benzimidazole

On traite 18,3 grammes (0,1 mole) de dinitro-2,4 aniline en solution dans 100 millilitres de pyridine anhydre par 16,2 grammes (0,1 mole) de chlorure de (thiazolyl-4) acétyle pendant une nuit à température ambiante puis précipite, par addition d'eau, la dinitranilide formée ; on sépare par filtration et introduit le précipité dans 150 millilitres d'éthanol et 50 millilitres d'acide chlorhydrique concentré ; on traite par l'hydrogène, sous une pression voisine de 3 bars, et en présence de 2 grammes de catalyseur à 5 % de palladium sur alumine ; l'hydrogénéation est conduite sous bonne agitation et est arrêtée

1604908

lorsque l'absorption d'hydrogène atteint 0,6 mole c'est-à-dire 1,2 grammes ; la pression est ramenée à la valeur atmosphérique et le milieu réactionnel est porté à l'ébullition pendant quatre heures pourachever la réaction ; la majeure partie de l'alcool est chassée par distillation puis le résidu refroidi 5 est neutralisé au moyen d'ammoniaque ; on filtre et le résidu est séché à l'étuve sous pression réduite puis soumis à une extraction par le dioxyane bouillant ; le résidu constitue alors principalement le catalyseur alors que le produit est passé en solution et est isolé par distillation du solvant sous pression réduite.

10 21°. Méthyl-1 (thiazolyl-4)-2 p-toluène-sulfonamido-5 benzimidazole

On traite 23 grammes (0,1 mole) de méthyl-1 (thiazolyl-4)-2 amino-5 benzimidazole dans 100 millilitres de pyridine anhydre par 21 grammes (0,1 mole) de chlorure de p-tolüne-sulfonyle à 80°C pendant deux heures ; la pyridine est éliminée par distillation sous pression réduite et le résidu est lavé 15 plusieurs fois avec une solution aqueuse bicarbonatée.

22°. Triacetylribofuranosyl-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite 20,7 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole dans 250 millilitres d'éthanol absolu par 6,8 grammes (0,1 mole) d'éthylate de sodium de façon à former le dérivé sodé ; on ajoute ensuite une solution contenant 27,2 grammes (0,1 mole) de chlorure mercurique dans 200 millilitres d'alcool aqueux à 50 % ; on chauffe vers 80°C pendant 30 minutes en agitant, refroidit et sépare le composé chloromercurique par filtration ; ce composé est mis en suspension dans 1500 millilitres de xylène ; l'alcool transporté par le composé est chassé par distillation de 300 millilitres de xylène sous 25 pression normale ; on met à reflux et introduit peu à peu 31 grammes (0,1 mole) de chlorure de triacetyl-2,3,5 D-ribofuranosyle ; on maintient le reflux pendant six heures puis élimine le xylène par distillation sous pression réduite ; le résidu est introduit dans 200 millilitres de solution aqueuse d'iode de potassium à 30 % ; on extrait avec deux fois 500 millilitres de 30 chloroforme bouillant ; on sèche la solution chloroformique sur sulfate de magnésium anhydre et élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite.

1604908

23°. Tétracétylglucopyrannosyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite une solution contenant 17 grammes (0,1 mole) de nitrate d'argent dans 100 millilitres d'eau par suffisamment d'ammoniaque pour redissoudre le précipité formé ; on ajoute une solution alcoolique saturée contenant 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole ; on concentre le tout à 75 millilitres par distillation sous pression réduite, laisse refroidir et sépare le composé formé par filtration. Ce composé est mis en suspension dans 1500 millilitres de xylène et l'alcool aqueux transporté par le composé est chassé par distillation de 300 millilitres de xylène sous pression normale ; on met à reflux et introduit peu à peu 42,6 grammes (0,1 mole) de bromure de tétra-acétylglucopyrannosyle ; on maintient le reflux pendant six heures puis élimine le xylène par distillation sous pression réduite ; le résidu est introduit dans 200 millilitres de solution aqueuse M de thiosulfate de sodium ; on extrait avec deux fois 500 millilitres de chloroforme bouillant ; on sèche la solution chloroformique sur sulfate de magnésium anhydre et élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite.

24°. Ribofurannosyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole

On traite, en agitant à 0°C pendant 24 heures, 47,7 grammes (0,1 mole) de triacétylribofurannosyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2benzimidazole par 1500 millilitres de méthanol saturé d'ammoniac anhydre à 0°C ; le méthanol est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite et le produit est recristallisé dans l'éthanol absolu.

25°. (Thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole de cuivre

On traite 250 millilitres d'éthanol absolu par 2,3 grammes de 25 sodium ; lorsque le métal est disparu, on ajoute 21,5 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole et porte à reflux ; on introduit 10 grammes (0,05 mole) d'acétate cuivrique cristallisé en solution dans 150 millilitres d'alcool ; on concentre le tout à 75 millilitres, ajoute 100 millilitres d'eau froide et sépare le composé formé par filtration.

30 26°. (Thiazolyl-4)-2 benzimidazole-sulfonate-5 de calcium

On introduit 28,1 grammes (0,1 mole) d'acide (thiazolyl-4)-2 benzimidazole-sulfonique-5 et 7,4 grammes (0,1 mole) d'hydroxyde de calcium dans 200 millilitres d'eau et porte à l'ébullition pendant quelques minutes ; on vaporise

1604908

le mélange bouillant dans un récipient où est maintenu le vide ; le composé formé est recueilli sous forme d'une poudre blanche très fine.

27°. p-Toluène-sulfonyl-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite 38,5 grammes (0,1 mole) de p-tolue-sulfonyl-1 chloracétyl-2 benzimidazoles par 9,2 grammes (0,11 mole) de bicarbonate de sodium et 6,7 grammes (0,11 mole) de thioformamide dans 250 millilitres d'éthanol ; on maintient vers 20°C pendant une heure avec une bonne agitation puis élève progressivement la température pour atteindre 40°C en deux heures ; on maintient ainsi pendant une heure puis porte à légère ébullition pendant 15 minutes ; 10 l'alcool est distillé sous pression réduite et le résidu est lavé plusieurs fois à l'eau glacée pour éliminer les sels minéraux.

28°. (Phénoxysulfonyl-2 éthyl)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite, à 30°C sous bonne agitation, 18,4 grammes (0,1 mole) d'éthylène-sulfonate de phényle dans 50 millilitres de méthanol par 20,1 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole en suspension dans 100 millilitres de méthanol ; la suspension est introduite en 30 minutes environ ; on chauffe ensuite doucement de façon à obtenir, au bout d'une heure, un léger reflux qu'on maintient pendant une heure ; on élimine le méthanol par distillation sous pression réduite.

29°. (Hydroxy-2 éthyl)-1 (thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite, 170/180°C pendant 4 heures dans un petit autoclave, avec une bonne agitation, 20,1 grammes (0,1 mole) de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole dans 250 millilitres de xylène et 0,5 millilitres d'eau par 4,4 grammes (0,1 mole) d'oxyde d'éthylène ; après réaction, on refroidit et ramène à la pression atmosphérique ; le xylène est éliminé par distillation sous pression réduite.

30°. /(Thiazolyl-4)-2 benzimidazolyl-1/ hexaéthylène-glycol

On opère comme dans l'exemple 29 mais en utilisant 26,4 grammes (0,6 mole) d'oxyde d'éthylène.

31°. Bromure de dioctyl-1,3 (thiazolyl-4)-2 benzimidazolium

On traite 20,1 grammes (0,1 mole de (thiazolyl-4)-2 benzimidazole par une solution de 9,6 grammes (0,1 mole) de butylate de sodium dans 250 millilitres de n-butanol ; on ajoute 38,6 grammes (0,2 mole) de bromo-1 octane et porte progressivement à l'ébullition qu'on maintient pendant deux heures ;

1604908

le bromure de sodium est éliminé par filtration du liquide bouillant puis, après refroidissement du filtrat, le composé formé est séparé par essorage.

32°. Bromure de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium

On traite à reflux pendant cinq heures 25,7 grammes (0,1 mole) de propyl-1 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazole en solution dans 300 millilitres de n-butanol par 22,1 grammes (0,1 mole) de bromo-1 décane ; après refroidissement, le composé formé est séparé par essorage.

33°. Sulfate de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium

On traite 95,6 grammes (0,2 mole) de bromure de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium en solution saturée dans l'eau bouillante par une solution saturée, également bouillante, contenant 31,2 grammes (0,1 mole) de sulfate d'argent. On élimine le chlorure d'argent par filtration de la solution bouillante ; après refroidissement du filtrat, le composé formé est séparé par essorage.

15 34°. Carbonate de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium

On opère comme dans l'exemple 33 mais en utilisant une suspension fraîchement préparée contenant 27,6 grammes (0,1 mole) de carbonate d'argent.

35°. α -Bromopropionate de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium

On ajoute à la solution bouillante de carbonate de propyl-1 décyl-3 (thiazolyl-4) méthyl-2 benzimidazolium, préparée comme dans l'exemple 34, une solution saturée contenant 30,6 grammes (0,2 mole) d'acide α -bromopropionique ; après refroidissement, le composé formé est séparé par essorage.

36°. Bromure de dioctyl-1,2,(thiadiazol-1,2,3,yl-4)-2 benzimidazolium

On opère comme dans l'exemple 31 mais en utilisant 20,2 grammes (0,1 mole) de (thiadiazol-1,2,3,yl-4)-2 benzimidazole.

37°. Chlorure de (benzimidazolyl-2)-3.thiazolium

On traite 15,5 grammes (0,1 mole) de chlоро-2 benzimidazole par 8,5 grammes (0,1 mole) de thiazole dans 250 millilitres d'alcool n-amyle à reflux et en agitant ; la température du point limite de reflux dans le condenseur augmente au fur et à mesure de la disparition du thiazole pour atteindre celle de l'alcool n-amyle (138°C) lorsque la réaction est terminée ; on laisse alors refroidir à température ambiante et sépare le produit par essorage.

1604908

Les exemples suivants illustrent le mode de préparation 5 appliqués aux benzimidazoles étrangers à la présente invention.

38°. (Thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On traite sous bonne agitation 19,5 grammes (0,1 mole) de chloracétyle 52 benzimidazole par 6 grammes de craie en poudre fine et 6,7 grammes (0,11 mole) de thioformamide dans 250 millilitres d'éthanol en maintenant la température au voisinage de 10°C pendant une heure ; on élève progressivement la température pour atteindre 35/40°C en deux heures ; on maintient ainsi pendant une heure puis porte à légère ébullition pendant 15 minutes ; l'alcool est alors distillé sous pression réduite ; le résidu est repris par l'acétate d'éthyle bouillant et la solution bouillante est filtrée ; après refroidissement du filtrat, le produit est isolé par essorage.

39°. (Méthyl-4 thiazolyl-5)-2 benzimidazole

On opère comme dans l'exemple 38 mais en utilisant 25,3 grammes 15 (0,1 mole) de (bromo acétonyl)-2 benzimidazole.

40°. (Méthyl-2 thiazolyl-4)-2 benzimidazole

On opère comme dans l'exemple 38 mais en utilisant 8,2 grammes (0,11 mole) de thioacétamide)

- R E S U M E -

20 L'invention concerne :

1°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

- en position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de 25 ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamine et/ou acylamine ; il peut être relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂.
- en position 2, un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un 30 ou plusieurs atomes d'azote relié par l'un de ses atomes de carbone directement au benzimidazole ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique ; le ou les autres atomes de carbone de cet hétérocycle

1604908

portent un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes amino, alcoylamino, acylamino, nitro, hydroxy, alcoxy, carboxy et/ou alcoxycarbonyle et/ou des restes alcoyle, aralcoyle et/ou aryle ; ces restes peuvent porter une fonction alcool, phénol ou éther-oxyde.

5 - en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole et préféralement en position 5 ou 6, un radical carboxy, sulfo, halogènosulfonyle, carbonhydrazide, alcoxycarbonyle, ou l'un des radicaux $-SO_2.NH_2$, $-SO_2.NH.R'$ ou $-NH.SO_2.R'$ dans lesquels R' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique pouvant avoir un ou des hydrogènes remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino.

2°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

15 - en position 1, l'un des radicaux ci-après :

- un radical $-CH_2.CH_2.SO_2.O.R$ dans lequel R peut être un reste alcoyle, aralcoyle ou aryle pouvant avoir un ou plusieurs atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro et/ou alcoxycarbonyle ;

- un radical $-SO_2.R'$ dans lequel R' peut être un reste alcoyle, aralcoyle, 20 aryle ou hétérocyclique pouvant avoir un ou des atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino.

- un radical hydrocarboné de 2 à 20 atomes de carbone en chaîne droite ou 25 ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique et portant en position quelconque, un groupe carboxy, carbonhydrazide ou $-COOR''$ dans lequel R'' représente un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle ou aralcényle ; le radical hydrocarboné est relié au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO.

30 - un radical hydrocarboné saturé contenant trois à six atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée ou en cycle fermé, et portant 2 à 5 groupes hydroxy.

- un radical $-CH_2-(CH-O-CH_2)_n CH-OH$ dans lequel n représente un nombre

R'' , R'''

1604908

quelconque pouvant être nul et R¹¹ un atome d'hydrogène ou un reste méthyle, éthyle ou phényle.

- un radical furannosyle ou pyrannosyle dérivant, par perte d'un groupe hydroxy, d'un aldose ou d'un cétose sous l'une de leurs deux formes oxydiques ; les autres groupes hydroxy du radical peuvent être libres ou estérifiés par un ou des acides organiques ;

- en position 2, une substitution telle qu'elle est définie en 1° ;

- en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, ou un des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy et/ou mercaptan et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle relié au noyau directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

3°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

15 - en position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle relié à l'atome d'azote du benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ; le reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, carboxy, alcoxycarbonyle, amino, alcoylamino et/ou acylamino ;

- en position 2, un hétérocycle thiazole relié directement au benzimidazole par un de ses atomes de carbone en position 4 ou 5 ; l'atome de carbone en position 2 du thiazole porte un groupe carboxy, alcoxycarbonyle ou nitrile ;

- en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2° ou, encore, un radical hétérocyclique quelconque.

4°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

- en position 1, une substitution telle qu'elle a été définie en 3°.

- en position 2, une substitution telle qu'elle est définie en 1°, l'hétérocycle étant toutefois obligatoirement relié au benzimidazole par l'intermédiaire du groupe hydrocarboné.

1604908

- en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2° ou, encore, un radical hétérocyclique quelconque ou un groupe amino primaire, secondaire ou tertiaire.

5°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

- en position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, nitro, alcoxy et/ou alcoylmercapto ;

10 - en position 2, un radical hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone en chaîne droite saturée portant en alpha un groupe hydroxy et, facultativement, un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle ou aryle pouvant avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, alcoxy et/ou nitro ; le groupe 15 hydrocarboné porte obligatoirement, en bout de chaîne, un hétérocycle à cinq éléments dont un atome de soufre et un ou plusieurs atomes d'azote relié à la chaîne par l'un de ses atomes de carbone ; son ou ses autres atomes de carbone portent un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle et/ou un ou des groupes hydroxy, 20 alcoxy, nitro ou alcoylmercapto ;

- en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des halogènes et/ou un ou des groupes hydroxy, carboxy ou alcoxycarbonyle et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle et/ou aryle reliés au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène.

6°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoliums quaternaires portant les substitutions suivantes :

- en position 1, un reste tel qu'il est défini en 5° ;
- en position 2, une substitution telle qu'elle est définie en 1° ;
30 - en position 3, un reste tel qu'il est défini en 5° pour la position 1 ;
- en position quelconque sur le noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2° ou, encore, un radical hétérocyclique quelconque ;

- comme anion, le reste d'un acide minéral ou organique, d'un phénol ou d'un mercaptan.

7°. A titre de produits nouveaux, les benzimidazoles portant les substitutions suivantes :

5 - en position 1, un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, aryle ou hétérocyclique ; ce reste peut avoir un ou plusieurs de ses atomes d'hydrogène remplacés par un ou des halogènes et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, alcoxy, mercaptan, alcoylmercapto, amino, alcoylamino, acylamino, carboxy et/ou alcoxycarbonyle ; il peut être relié au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe CO ou SO₂ ;

- en position 2, un hétérocycle thiazole relié par son atome d'azote au benzimidazole directement ou par l'intermédiaire d'un groupe hydrocarboné contenant un à quatre atomes de carbone sous la forme d'une chaîne droite ou ramifiée, saturée ou possédant une liaison éthylénique ; les atomes de carbone du thiazole peuvent porter un ou des atomes d'hydrogène et/ou un ou des groupes nitro, hydroxy, mercaptan, carboxy, alcoxycarbonyle et/ou acylamino et/ou un ou des restes alcoyle, alcényle, aralcoyle, aralcényle, et/ou aryle reliés directement ou par l'intermédiaire d'un atome de soufre ou d'oxygène ;

- en position quelconque sur le noyau bensénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2°.

- comme anion, le reste d'un acide minéral ou organique, d'un phénol ou d'un mercaptan.

8°. A titre de produits nouveaux, les sels formés entre les produits définis en 1°, 2°, 3°, 4°, et 5° et les acides minéraux, les acides organiques, les 25 phénols ou les mercaptans.

9°. A titre de produits nouveaux, les sels formés entre les produits définis en 1°, 2°, 3°, 4° et 5°, dans lesquels se trouve une fonction acide carboxylique ou sulfonique, et les bases organiques, l'ammoniac ou les métaux.

10°. A titre de produits nouveaux, les composés décrits ci-dessus portant en 30 outre un métal quelconque attaché à l'un des atomes d'azote.

11°. L'emploi non thérapeutique des produits susdéfinis comme agents de lutte contre les helminthes, les champignons parasites du bois, des plantes, de

1604908

l'homme, de l'animal, des aliments et des matériaux divers, les bactéries nuisibles et les virus pathogènes.

12°. Les compositions liquides, plastiques ou solides destinées aux applications ci-dessus et contenant un ou plusieurs produits de l'invention.

5 13°. La fabrication des produits par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les acides carboxyliques contenant le radical désiré en position 2 du benzimidazole ou sur les anhydrides, amides, nitriles, esters ou halogénures correspondants.

14°. La fabrication des produits comme il est dit en 13°, l'opération étant 10 catalysée par un acide minéral.

15°. La fabrication des produits par l'action des orthodiamines aromatiques convenablement substituées sur les carbonaldéhydes contenant le radical désiré en position 2 du benzimidazole, la réaction étant accompagnée ou suivie d'une oxydation par l'oxygène, atmosphérique ou non, ou par un vecteur d'oxygène.

15 16°. La fabrication des produits par la réduction des orthonitranilides formés par condensation des orthonitranilines convenablement substituées sur les acides carboxyliques contenant le radical désiré en position 2 du benzimidazole, la réduction étant effectuée par l'hydrogène, en présence ou non d'un catalyseur, ou par un accepteur d'oxygène.

20 17°. La fabrication des produits par halogénéation des N-arylcarbonamidines dans lesquelles le radical aryle est convenablement substitué et dans lesquelles l'atome de carbone du radical carbonamidine est relié au radical désiré en position 2 du benzimidazole, l'halogénéation étant suivie d'une déhalogénéation au moyen d'une base ou d'un sel basique.

25 18°. La fabrication des produits par l'action de composés possédant des atomes de soufre, carbone et azote vicinaux sur les benzimidazoles portant, en position 2, un radical hydrocarboné possédant un groupe CO voisin d'un carbone halogéné, l'opération étant effectuée en présence ou non d'un accepteur d'acide.

19°. La fabrication des produits par la décarboxylation des produits de l'invention possédant un radical carboxylique en position 2 du noyau thiazole, la décarboxylation étant effectuée par chauffage ou non.

20°. La fabrication suivant 18° et 19° des produits étrangers à l'invention constitués par des benzimidazoles possédant les substitutions suivantes :

1604908

- en position 1, une substitution telle qu'elle est définie en 3° ;
- en position 2, un hétérocycle thiazole rattaché directement au benzimidazole par un des carbones du thiazole en position 4 ou 5, l'autre atome de carbone portant un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle, aryle ou aralcoyle ; l'atome de carbone en position 2 du thiazole porte un atome d'hydrogène ou un reste hydrocarboné ou un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino.
- 5 - en position quelconque du noyau benzénique du benzimidazole, les substitutions définies en 2°.
- 21°. La fabrication des produits par l'action des esters d'acides forts sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène ou un métal.
- 22°. La fabrication des produits par l'action des anhydrides ou halogénures d'acides carboxyliques sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène ou un métal.
- 15 23°. La fabrication des produits par l'action des halogénures de sulfonyle organiques sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et, en position 1, un atome d'hydrogène ou un métal.
- 24°. La fabrication des produits comme il est dit en 21° lorsque l'ester utilisé est l'halogénure dérivé d'un furanose ou d'un pyranose par remplacement 20 d'un groupe hydroxy par un halogène, les autres groupes OH pouvant être estérifiés par un acide organique.
- 25°. La fabrication des produits comme il est dit en 21° lorsque l'ester utilisé est un monohalogénure de polyéthylène-glycol, de polypropylène-glycol ou de polybutylène-glycol.
- 25 26°. La fabrication des produits par l'action des halogénures de sulfonyle organiques sur les benzimidazoles possédant les substitutions désirées et un groupe amino primaire ou secondaire.
- 27°. La fabrication des produits par l'action des esters éthylène-sulfoniques sur les benzimidazoles convenablement substitués possédant un atome d'hydrogène 30 en position 1.
- 28. La fabrication des produits par l'action des époxides-1,2 dérivés de l'éthylène, du propylène, du butylène ou du styrène sur les benzimidazoles convenablement substitués possédant un atome d'hydrogène en position 1.

1604908

- 29°. La fabrication des benzimidazoliums quaternaires par l'action des esters d'acides forts sur les benzimidazoles convenablement substitués ou sur leurs dérivés alcalins.
- 30°. La fabrication des benzimidazoliums quaternaires par déplacement d'un anion au moyen d'un sel dont le cation peut former un composé insoluble avec l'anion à déplacer ou au moyen d'un acide lorsque l'anion à déplacer peut donner un composé volatil.
- 31°. La fabrication des produits en 7° par l'action d'un thiazole convenable sur un benzimidazole convenablement substitué possédant un halogène ou un radical hydrocarboné halogéné en position 2.
- 32°. La fabrication des produits décrits en 7° par déplacement d'un anion comme il est dit en 30°.
- 33°. La fabrication des produits sulfonamidés par l'action de l'ammoniac ou d'une amine convenable sur les benzimidazoles convenablement substitués et portant un radical halogénosulfonyle.
- 34°. La fabrication des produits portant une fonction hydrazide par l'action de l'hydrazine sur les esters carboxyliques de l'invention.
- 35°. La fabrication des produits portant une fonction ester par estérification des acides carboxyliques de l'invention.
- 36°. La fabrication des sels par l'action des bases fortes sur les esters de l'invention.
- 37°. La fabrication des sels par l'action des bases ou des sels basiques sur les acides carboxyliques ou sulfoniiques de l'invention.
- 38°. La fabrication des sels par l'action des acides organiques ou minéraux, des phénols ou des mercaptans sur les produits de l'invention à l'état de bases libres.
- 39°. La fabrication des acides carboxyliques libres de l'invention par l'action des acides forts en quantité calculée sur les sels dans lesquels l'anion provient d'un composé de l'invention.
- 40°. La fabrication des bases libres par l'action des bases fortes sur les sels dans lesquels le cation provient d'un composé de l'invention.

1604908

41°. La fabrication des produits dans lesquels un métal est relié à un atome d'azote par l'action des oxydes, hydroxydes, alcoxydes, sels et autres composés métalliques sur les benzimidazoles convenablement substitués, ou sur leurs dérivés alcalins lorsqu'il s'agit d'obtenir des dérivés non
5 alcalins.